

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
7. Dezember 2000 (07.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 00/73297 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 401/12,  
A61K 31/404, A61P 43/00, C07D 209/34

(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim  
GmbH, B Patente, D-55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/04685

(22) Internationales Anmeldedatum:  
23. Mai 2000 (23.05.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 24 401.4 27. Mai 1999 (27.05.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
[DE/DE]; D-55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-  
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HECKEL, Armin  
[DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 71, D-88400 Biberach (DE). WALTER, Rainer [DE/DE]; Probststrasse 3, D-88400 Biberach (DE). ROTH, Gerald [DE/DE]; Akazienweg 47, D-88400 Biberach (DE). VAN MEEL, Jacobus, C., A. [NL/AT]; Weisses Kreuz Gasse 61, A-2340 Mödling (AT). REDEMANN, Norbert [DE/DE]; Köhlesrain 48, D-88400 Biberach (DE). TONTSCH-GRUNT, Ulrike [AT/AT]; Oetkerweg 23, A-2500 Baden (AT). SPEVAK, Walter [AT/AT]; Leoberndorferstrasse 36, A-2105 Oberrohrbach (AT).

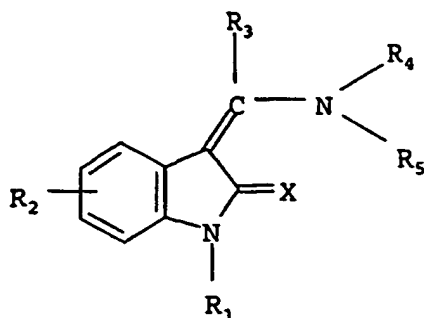
Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED INDOLINONE AS TYROSINE KINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE INDOLINONE ALS TYROSINKINASE INHIBITOREN



(I)

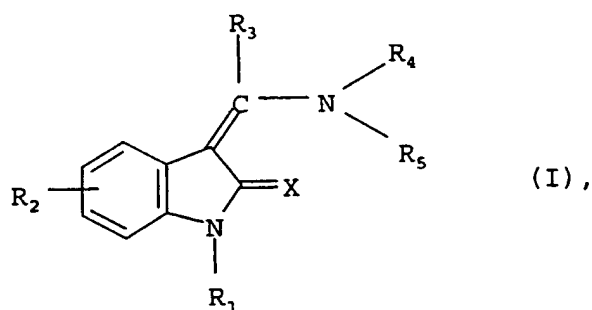
(57) Abstract: The invention relates to substituted indolinones of general formula (I), wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and X have the meaning defined in claim 1, to their isomers and salts, especially their physiologically acceptable salts, which have valuable pharmacological properties, especially an inhibiting effect on different kinase and cyclone/CD complexes and on the proliferation of different tumor cells. The invention also relates to the medicaments containing said compounds, to the use and to a method for the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Indolinone der allgemeinen Formel (I), in der R<sub>1</sub> bis R<sub>2</sub> und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen und Cyclin/CDK-Komplexe sowie auf die Proliferation verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

WO 00/73297 A1

## SUBSTITUIERTE INDOLINONE ALS TYROSINKINASE INHIBITOREN

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



deren Isomere, deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, PDGFR, FGFR1, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao in J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)), auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen, und die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> kein Wasserstoffatom und keinen Prodrugrest dar-

- 2 -

stellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindungen, in denen  $R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

$R_1$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl- oder  $C_{2-4}$ -Alkanoylgruppe,

$R_2$  eine am Amidstickstoffatom durch eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder  $C_{1-6}$ -Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer oder beide der vorhandenen Alkylteile jeweils durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß,

eine am Amidstickstoffatom durch eine  $C_{3-6}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Naphthyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder  $C_{1-7}$ -Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, durch drei Methoxygruppen oder durch eine Trifluormethyl-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alk-

- 3 -

oxycarbonyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkylaminocarbonyl-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{3-7}$ -cycloalkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{3-7}$ -Cycloalkyl)-aminocarbonyl- oder Nitrogruppe substituiert sein kann, und der Alkylteil der vorstehend erwähnten  $C_{1-6}$ -Alkylaminocarbonylgruppe zusätzlich durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, wobei eine Methylengruppe in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Formyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfinyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl-, Phenylsulfinyl-, Phenylsulfonyl-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-,  $C_{2-5}$ -Alkanoylamino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkylamino)- $C_{2-5}$ -alkanoylamino-Gruppe substituierte Phenylgruppe,

$R_4$  eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte  $C_{5-7}$ -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der  $R_3-C(R_4NR_5)=$  Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Thiophenylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatomb,

durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,

durch eine C<sub>2-3</sub>-Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Alkylamino- und Dialkylaminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Trifluormethyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>2-5</sub>-Alkanoylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>2-5</sub>-alkanoylamino-, C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-5</sub>-alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminosulfonylgruppe, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Alkylamino- und Dialkylaminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylaminogruppe, die endständig in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist und in der zusätzlich das Aminwasserstoffatom durch eine C<sub>2-5</sub>-Alkanoyl- oder C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine Carbonylgruppe, welche durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert ist, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Gruppen durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl- oder Phenylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Amino-, C<sub>1,7</sub>-Alkylamino-, C<sub>5,7</sub>-Cycloalkylamino- oder Phenyl-C<sub>1,3</sub>-alkylaminogruppe substituiert ist, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sind, durch eine C<sub>5,7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>2,4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>1,4</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können, wobei

der vorstehend erwähnte C<sub>1,4</sub>-Alkylsubstituent jeweils zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C<sub>1,3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Pyridyl-, Imidazolyl-, Benzo[1,3]dioxol- oder Phenylgruppe, wobei die Phenylgruppe durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Cyano- oder Nitrogruppe mono-, di- oder trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,

durch eine C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Carboxy-, Thiomorpholino-, 1-Oxo-thiomorpholino-, 1,1-Dioxo-thiomorpholino-, Piperazino-, N-(C<sub>1,3</sub>-Alkyl)-piperazino- oder N-Phenyl-piperazinogruppe, durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppen, durch eine C<sub>5,7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe, durch eine C<sub>1,3</sub>-Alkyl-, C<sub>5,7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Carboxy- oder C<sub>1,4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können und in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei an die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogrup-

- 6 -

pen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- Brom- oder Jodatome, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Aminogruppe substituierete Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe ankondensiert ist, oder

durch eine Di-(C<sub>2-4</sub>-Alkylamino)-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, in der die C<sub>2-4</sub>-Alkylteile jeweils in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sind,

substituiert sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können,

eine 5-gliedrige heteroaromatische Gruppe, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, oder

eine 6-gliedrige heteroaromatische Gruppe, die ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen zusätzlich durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituiert sein können oder an die die vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, wobei R<sub>2</sub> bevorzugt in Position 5 oder 6 steht

sowie diejenigen vorstehenden Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

X, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> wie einganges erwähnt definiert sind,

R<sub>4</sub> mit Ausnahme einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppe substituierten Thiophenylgruppe, einer am Amidstickstoffatom durch eine C<sub>5,7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-C<sub>1,3</sub>-alkyl-, C<sub>5,7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1,3</sub>-alkyl- und Naphthyl-C<sub>1,3</sub>-alkylgruppe substituierten Aminocarbonyl- und C<sub>7</sub>-Alkylaminocarbonylgruppen und der eine durch drei Methoxygruppen substituierten Phenylgruppe enthaltenden Reste die für R<sub>4</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist und

R<sub>5</sub> mit Ausnahme einer durch eine C<sub>2,4</sub>-Alkylaminogruppe, die endständig in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Di-(C<sub>1,3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist und in der zusätzlich das Aminwasserstoffatom durch eine C<sub>2,5</sub>-Alkanoyl- oder C<sub>1,5</sub>-Alkylsulfonylgruppe ersetzt sein kann, und der durch eine Di-(C<sub>2,4</sub>-Alkylamino)-C<sub>1,3</sub>-alkylgruppe, in der die C<sub>2,4</sub>-Alkylteile jeweils in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sind, substituierten Phenyl- und Naphthylgruppen die für R<sub>5</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist,

Desweiteren können die in einer Verbindung der obigen allgemeinen Formel I vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen durch in-vivo abspaltbare Reste substituiert sein.

Hierbei kommen zusätzlich zu den bereits vorstehend erwähnten Alkoxy-carbonyl- und Alkanoylgruppen in-vivo abspaltbare Reste wie eine Acylgruppe wie die Benzoyl-, Pyridinoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxy-carbonylgruppe, eine C<sub>1,16</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe wie die Pentoxycarbonyl-, Hexyloxy-carbonyl-, Octyloxy-carbonyl-, Nonyloxy-carbonyl-, Decyloxy-carbonyl-, Undecyloxy-carbonyl-, Dodecyloxy-carbonyl- oder Hexadecyloxy-carbonylgruppe, eine Phenyl-C<sub>1,6</sub>-alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxy-carbonyl-, Phenylethoxy-carbonyl- oder Phenylpropoxy-carbonylgruppe, eine C<sub>1,3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>2,4</sub>-alkoxy-



- 8 -

carbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl- oder  $R_cCO-O-(R_dCR_e)-O-CO$ -Gruppe, in der

$R_c$  eine  $C_{1-8}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

$R_e$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

$R_d$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe oder der  $R_cCO-O-(R_dCR_e)-O$ -Rest darstellen,

zu verstehen, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

$R_1$  ein Wasserstoffatom,

$R_2$  in Position 5 oder 6 eine am Amidstickstoffatom durch eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder  $C_{1-6}$ -Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer der vorhandenen Alkylteile durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß,

eine am Amidstickstoffatom durch eine  $C_{3-6}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Naphthylmethylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder

C<sub>1-7</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch drei Methoxygruppen oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Cyano- oder Nitrogruppe sein kann, und der Alkylteil der C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe zusätzlich durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte 6-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

R<sub>3</sub> eine C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

R<sub>4</sub> eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, wobei in der Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppe eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R<sub>3</sub>-C(R<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>)= Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Thiophenylgruppe,

eine Phenylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,

durch eine C<sub>2-3</sub>-Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Methylamino-, Dimethylamino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei jeweils zusätzlich eine Methylgruppe in den vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Trifluormethyl-, Amino-, C<sub>2-5</sub>-Alkanoylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>2-5</sub>-alkanoylamino-, C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-5</sub>-alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylsulfonylamino- oder Aminosulfonylgruppe, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Alkylamino- und Dialkylaminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylaminogruppe, die endständig in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist und in der zusätzlich das Aminwasserstoffatom durch eine C<sub>2-5</sub>-Alkanoyl- oder C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine Carbonylgruppe, welche durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert ist, wobei jeweils ein Alkylteil der vorstehend erwähnten Gruppen zusätzlich durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl- oder Phenylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Amino-, C<sub>1-7</sub>-Alkylamino-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylamino- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert ist, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sind, durch eine Cyclohexyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können, wobei

- 11 -

der vorstehend erwähnte  $C_{1-4}$ -Alkylsubstituent jeweils zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Pyridyl-, Imidazolyl-, Benzo[1,3]dioxol- oder Phenylgruppe, wobei die Phenylgruppe durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen di- oder trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,

durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Carboxy-, Thiomorpholino-, 1-Oxo-thiomorpholino-, 1,1-Dioxo-thiomorpholino-, Piperazino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazino- oder N-Phenyl-piperazinogruppe, durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Carboxy- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können und in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei an die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituierte Pyrazino- oder Thiazologruppe ankondensiert ist, oder

- 12 -

durch eine Di-(C<sub>2-4</sub>-Alkylamino)-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, in der die C<sub>2-4</sub>-Alkylteile jeweils in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sind,

substituiert sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituierte Pyridylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Imidazolyl- oder Thiazolylgruppe, an die über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten,

insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R<sub>4</sub> eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R<sub>3</sub>-C(R<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>)= Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>2-5</sub>-Alkanoylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)-C<sub>2-5</sub>-alkanoylamino-, C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-5</sub>-al-

- 13 -

kylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylsulfonylaminogruppe,

durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylaminogruppe, die endständig in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist und in der zusätzlich das Aminwasserstoffatom durch eine C<sub>2-5</sub>-Alkanoyl- oder C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxo-thiomorpholino-, 1,1-Dioxo-thiomorpholino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino-, N-Phenyl-piperazino-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppe oder C<sub>4-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, durch eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Carboxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, oder

durch eine Di-(C<sub>2-4</sub>-Alkylamino)-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, in der die C<sub>2-4</sub>-Alkylteile jeweils in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sind,

substituiert sein kann,

bedeutet, deren Isomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> in Position 5 oder 6 eine am Amidstickstoffatom durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-

aminocarbonylgruppe, in denen einer der vorhandenen Alkylteile durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C<sub>1,3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer C<sub>1,3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1,3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C<sub>1,3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß,

eine am Amidstickstoffatom durch eine C<sub>3,5</sub>-Alkyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1,2</sub>-alkyl- oder Cyclohexyl-C<sub>1,2</sub>-alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C<sub>1,4</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch drei Methoxygruppen oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1,3</sub>-Alkyl-, C<sub>1,3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1,3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Nitrogruppe und der Alkylteil der C<sub>1,4</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe zusätzlich durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C<sub>1,3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppe substituierte 6-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,

R<sub>3</sub> eine C<sub>1,5</sub>-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1,3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1,3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

R<sub>4</sub> eine C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, wobei in der Cyclohexylgruppe eine Methylengruppe in 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R<sub>3</sub>-C(R<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>)= Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenylgruppe, die

- 15 -

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Diethanolamino-, Thiomorpholino-, 1-Oxo-thiomorpholino-, 1,1-Dioxo-thiomorpholino-, N-Phenyl-piperazino-, 5- bis 6-gliedrige Cycloalkenyleneimino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleneimino-gruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5 bis 7-gliedrigen Cycloalkyleneiminogruppen durch eine oder zwei Methylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine Methyl-, Cyclohexyl- oder Phenylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, oder

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine Phenylgruppe, die durch eine 5 bis 7-gliedrige Cycloalkyleneiminogruppe substituiert ist, wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten Cycloalkyleneiminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die durch eine Amino-, Methylamino- oder Ethylaminogruppe substituiert sind, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine Benzyl- oder Phenylethylgruppe substituiert ist, wobei der Phenylteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen di- oder trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

durch eine  $C_{2-4}$ -Alkylaminogruppe, die endständig in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist und in der zusätzlich das Aminwasserstoffatom durch eine  $C_{2-5}$ -Alkanoyl- oder  $C_{1-5}$ -Alkylsulfonylgruppe ersetzt sein kann,



- 16 -

substituiert sein kann, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können, und

$R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

$R_1$  ein Wasserstoffatom,

$R_2$  in Position 5 oder 6 eine am Amidstickstoffatom durch eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer der vorhandenen Alkylteile durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß,

eine am Amidstickstoffatom durch eine  $C_{3-5}$ -Alkyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-2}$ -alkyl- oder Cyclohexyl- $C_{1-2}$ -alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Nitrogruppe und der Alkylteil der  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonylgruppe zusätzlich durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte 6-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,

$R_3$  eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

$R_4$  eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclohexylgruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der  $R_3-C(R_4NR_5)=$  Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist,

eine Phenylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Diethanolamino-, N-(Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl)- $C_{1-3}$ -alkylamino-, Thiomorpholino-, 1-Oxo-thiomorpholino-, 1,1-Dioxo-thiomorpholino-, N-Phenyl-piperazino-, 5 bis 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5 bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei Methylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine Methyl-, Cyclohexyl- oder Phenylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, oder

durch eine  $C_{2-4}$ -Alkylaminogruppe, die endständig in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist und in der zusätzlich das Aminwasserstoffatom durch eine  $C_{2-5}$ -Alkanoyl- oder  $C_{1-5}$ -Alkylsulfonylgruppe ersetzt sein kann, substituiert sein kann,

- 18 -

und  $R_5$  ein Wasserstoffatom bedeuten,

insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

X ein Sauerstoffatom,

$R_1$  ein Wasserstoffatom,

$R_2$  in Position 5 oder 6 eine am Amidstickstoffatom durch eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer der vorhandenen Alkylteile durch eine Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß,

eine am Amidstickstoffatom durch eine  $C_{3-5}$ -Alkyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-2}$ -alkyl- oder Cyclohexyl- $C_{1-2}$ -alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Nitrogruppe substituiert sein kann, oder

eine Piperidinocarbonyl- oder Morpholinocarbonylgruppe,

$R_3$  eine Phenylgruppe,

$R_4$  eine Phenylgruppe, die durch

eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Diethanolamino-, N-(Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl)- $C_{1-3}$ -alkylamino- oder Piperidinogruppe substituiert sein können, oder

durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylaminogruppe, die endständig in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist und in der zusätzlich das Aminwasserstoffatom durch eine C<sub>2-5</sub>-Alkanoyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylgruppe ersetzt ist, substituiert ist,

und R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

- (a) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon,
- (b) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon,
- (c) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon,
- (d) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-piperidinocarbonyl-2-indolinon,
- (e) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon,
- (f) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon,
- (g) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon,

- 20 -

(h) 3-Z-(1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon,

(i) 3-Z-(1-(4-(N-Propionyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon,

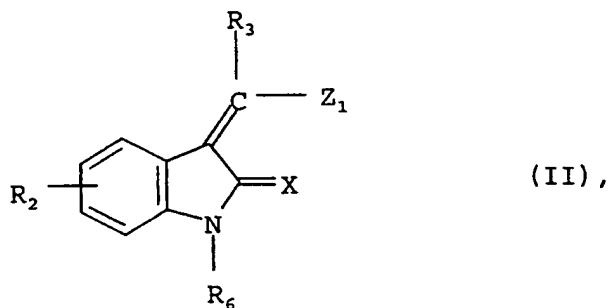
(j) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(3-chlor-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon und

(k) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(n-butyl-carbamoyl)-2-indolinon,

sowie deren Isomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind und R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei R<sub>6</sub> auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann, und Z<sub>1</sub> ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

$\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  wie eingangs erwähnt definiert sind, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe und

als Festphase ein Harz wie ein 4-(2',4'-Dimethoxyphenylaminomethyl)-phenoxyharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über die Aminogruppe erfolgt, oder ein p-Benzyloxybenzylalkoholharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über ein Zwischenglied wie ein 2,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylderivat erfolgt, in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

Bedeutet  $\text{Z}_1$  in einer Verbindung der allgemeinen Formel II ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

Bedeutet  $Z_1$  in einer Verbindung der allgemeinen Formel II eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z.B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

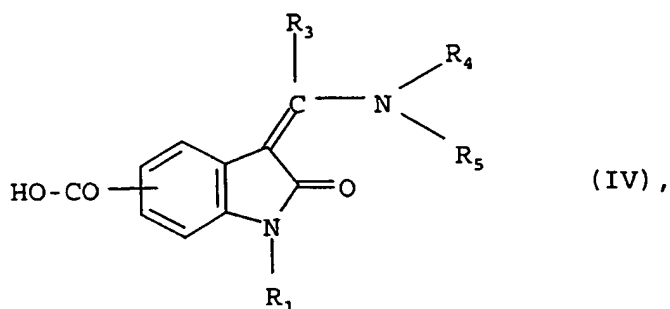
oder vorteilhafterweise durch Umamidierung mit einer organischen Base wie Ammoniak, Methylamin, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die  $R_2$  eine der eingangs erwähnten Aminocarbonylgruppe darstellt:

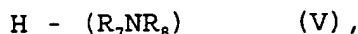
Amidierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 23 -



in der

$R_1$  und  $R_3$  bis  $R_5$  wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

$R_7$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe und  $R_8$  eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, wobei mindestens eine der in den Resten  $R_7$  und  $R_8$  enthaltene  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe mit der Maßgabe substituiert sein kann, dass mindestens eine in vorstehend erwähnten Gruppen vorhandene  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder

$R_7$  eine  $C_{3-6}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Naphthyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, durch drei Methoxygruppen oder durch eine Trifluormethyl-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkylaminocarbonyl-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{3-7}$ -cycloalkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{3-7}$ -Cycloalkyl)-aminocarbonyl- oder Nitrogruppe substituiert sein kann, und  $R_8$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-7}$ -Alkylgruppe, wobei der  $C_{1-6}$ -Alkylteil der vorstehend



erwähnten  $C_{1-7}$ -Alkylgruppe zusätzlich durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder

$R_7$  und  $R_8$  zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, wobei eine Methylengruppe in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Formyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann, bedeuten.

Die Amidierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Amidierung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und

die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolide oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methylmorpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden.

Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende Acylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Acylierung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid,

Ester, Imidazolide oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Die anschließende Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines reaktionsfähigen entsprechenden Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Essigester oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methyl-

amin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können erhaltene chirale Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetylglutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise

(+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln I bis V sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder werden in den Beispielen beschrieben. Beispielsweise werden die Verbindungen der allgemeinen Formel IV in der deutschen Patentanmeldung 198 24 922.5 vom 4. Juni 1998, welche der WO 99/62882 entspricht, beschrieben.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, PDGFR, FGFR1, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2,

CDK3, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin, auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

Beispielsweise wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt geprüft:

#### Test 1

##### Inhibierung von Cyclin/CDK-Enzym.-Aktivität in vitro

High Five<sup>TM</sup> Insekten-Zellen (BTI-TN-5B1-4), die mit einem hohen Titer an rekombinantem Baculovirus infiziert waren, wurden für die Produktion von aktiven humanen Cyclin/CDK Holoenzymen benutzt. Durch die Verwendung eines Baculovirus-Vektors, der zwei Promoter enthielt (polyhedrin enhancer promoter, P10-enhancer promoter), wurden GST-tagged Cycline (z.B. Cyclin D1 oder Cyclin D3) mit der entsprechenden His<sub>6</sub>-tagged CDK-Untereinheit (z.B. für CDK4 oder CDK6) in derselben Zelle expriert. Das aktive Holoenzym wurde durch Affinitäts-Chromatographie an Glutathion-Sepharose isoliert. Rekombinantes GST-tagged pRB (aa 379-928) wurde in E. coli produziert und durch Affinitäts-Chromatographie an Glutathion-Sepharose gereinigt.

Die Substrate, die für die Kinase-Assays verwendet wurden, hingen von den spezifischen Kinasen ab. Histone H1 (Sigma) wurde verwendet als Substrat für Cyclin E/CDK2, Cyclin A/CDK2, Cyclin B/CDK1 und für v-Cyclin/CDK6. GST-tagged pRB (aa 379-928) wurde verwendet als Substrat für Cyclin D1/CDK4, Cyclin D3/CDK4, Cyclin D1/CDK6 und für Cyclin D3/CDK6.

Lysate der mit rekombinanten Baculovirus-infizierten Insekten-Zellen oder auch rekombinante Kinasen (erhalten aus den Lysaten durch Reinigung) wurden zusammen mit radioaktiv markiertem ATP in Gegenwart eines geeigneten Substrates mit verschiedenen



Konzentrationen des Inhibitors in einer 1%igen DMSO-Lösung (Dimethylsulfoxid) 45 Minuten lang bei 30°C inkubiert. Die Substrat Proteine mit assoziierter Radioaktivität wurden mit 5%iger TCA (Trichloressigsäure) in hydrophoben PVDF multi-well Mikrotiter Platten (Millipore) oder mit 0.5%iger Phosphorsäure-Lösung auf Whatman P81 Filtern ausgefällt. Nach Zugabe von Scintillations-Flüssigkeit wurde die Radioaktivität in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig-Scintillations-Zähler gemessen. Pro Konzentration der Substanz wurden Doppel-Messungen durchgeführt; IC<sub>50</sub>-Werte für die Enzym-Inhibition wurden berechnet.

## Test 2

### Inhibierung der Proliferation von kultivierten humanen Tumorzellen

Zellen der Leiomyosarcoma Tumorzell-Linie SK-UT-1B (erhalten von der American Type Culture Collection (ATCC)) wurden in Minimum Essential Medium mit nicht-essentiellen Aminosäuren (Gibco), ergänzt mit Natrium-Pyruvat (1 mMol), Glutamin (2 mMol) und 10% fötalem Rinderserum (Gibco) kultiviert und in der log-Wachstumsphase geerntet. Anschließend wurden die SK-UT-1B-Zellen in Cytostar® multi-well Platten (Amersham) mit einer Dichte von 4000 cells per well eingebracht und über Nacht in einem Inkubator inkubiert. Verschiedene Konzentrationen der Verbindungen (gelöst in DMSO; Endkonzentration: <1%) wurden zu den Zellen zugegeben. Nach 48 Stunden Inkubation wurde <sup>14</sup>C-Thymidin (Amersham) zu jedem well zugesetzt, und es wurde weitere 24 Stunden inkubiert. Die Menge an <sup>14</sup>C-Thymidin, die in Gegenwart des Inhibitors in die Tumorzellen eingebaut wurde und die die Zahl der Zellen in der S-Phase repräsentiert, wurde in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig Scintillations Zähler gemessen. IC<sub>50</sub>-Werte für die Inhibierung der Proliferation (= Inhibierung von eingebautem <sup>14</sup>C-Thymidin) wurden - unter Korrektur für die Hintergrundstrahlung - berechnet. Alle Messungen wurden zweifach ausgeführt.

Test 3In vivo Effekte an Tumor-tragenden Nacktmäusen

10<sup>6</sup> Zellen [SK-UT-1B, oder non-small cell Lungen-Tumor NCI-H460 (erhalten von ATCC)] in einem Volumen von 0.1 ml wurden in männliche und/oder weibliche Nacktmäuse (NMRI nu/nu; 25-35 g; N = 10-20) subkutan injiziert; alternativ wurden kleine Stückchen von SK-UT-1B- oder NCI-H460-Zellklumpen subkutan implantiert. Eine bis drei Wochen nach Injektion bzw. Implantation wurde ein Kinase-Inhibitor täglich für die Dauer von 2 bis 4 Wochen oral (per Schlundsonde) appliziert. Die Tumor-Größe wurde dreimal pro Woche mit einer digitalen Schieblehre gemessen. Der Effekt eines Kinase-Hemmers auf das Tumor-Wachstum wurde als Prozentinhibierung im Vergleich zu einer mit Placebo behandelten Kontroll-Gruppe bestimmt.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse des in vitro-Tests 2:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der SKUT- 1B-Proliferation IC <sub>50</sub> [μM]
2	0.005
2(2)	<0.030
1(1)	0.049
1	0.001
1(2)	0.015

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Isomere und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Erkrankungen, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind.

Zu solchen Erkrankungen gehören (ohne Anspruch auf Vollständigkeit): Virale Infektionen (z.B. HIV und Kaposi Sarkoma); Entzündung und Autoimmun-Erkrankungen (z.B. Colitis, Arthritis, Alzheimer Erkrankung, Glomerulonephritis und Wund-Heilung); bakterielle, fungale und/oder parasitäre Infektionen; Leukämien, Lymphoma und solide Tumore; Haut-Erkrankungen (z.B. Psoriasis); Knochen-Erkrankungen; kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Restenose und Hypertrophie). Ferner sind sie nützlich als Schutz von proliferierenden Zellen (z.B. Haar-, Intestinal-, Blut- und Progenitor-Zellen) gegen DNA-Schädigung durch Strahlung, UV-Behandlung und/oder zytostatischer Behandlung.

Die neuen Verbindungen können zur Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend erwähnten Krankheiten auch gegebenenfalls in Kombination mit anderen "State-of-art" Verbindungen wie anderen Cytostatika verwendet werden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Zäpfchen oder als Lösungen für Injektionen oder Infusionen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

### Beispiel I

#### 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

10,5 g 2-Indolinon-5-carbonsäuremethylester (Herstellung analog Ogawa, Hidenori et al. in Chem.Pharm.Bull 36, 2253-2258 (1988)) werden in 30 ml Acetanhydrid 4 Stunden bei 140°C gerührt. Anschließend läßt man abkühlen, gießt auf Eiswasser und saugt den Niederschlag ab. Das Produkt wird nochmals mit Wasser gewaschen, dann in Methylenchlorid aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 11 g (86 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,63 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäureethylester

(2) 1-Acetyl-2-indolinon-6-carbonsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel I aus 2-Indolinon-6-carbonsäureethylester (siehe auch Langenbeck et al. in Justus Liebig Ann. Chem. 499, 201 und 208 (1932))

### Beispiel II

#### 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-butyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

11 g 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester werden in 110 ml Acetanhydrid und 30 ml Orthovaleriansäuretriethylester 2 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wird einrotiert, der Rückstand mit Ether gewaschen und abgesaugt.

Ausbeute: 11,5 g (67 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Petrolether/Essigester = 4:5:1)

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 1-Acetyl-3-(1-methoxy-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester und Orthoameisensäuretrimethylester

(2) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-methyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester und Orthoessigsäuretriethylester

(3) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester und Orthopropionsäuretriethylester

(4) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäureethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester und Orthobenzoessäuretriethylester

R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel, Toluol/Essigsäureethylester = 10:1)

(5) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-6-carbonsäureethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-2-indolinon-6-carbonsäureethylester und Orthobenzoessäuretriethylester

### Beispiel III

#### 4-(N-Ethyl-aminomethyl)-nitrobenzol

6 g 4-Nitrobenzylbromid werden in 25 ml Ethanol gelöst, mit 25 ml 10%iger ethanolischer Ethylaminlösung versetzt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wird die Lösung einrotiert, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen und mit verdünnter Natronlauge gewaschen. Schließlich wird die organische Phase eingeeengt.

- 37 -

Ausbeute: 2.3 g (46 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen hergestellt:

4-[N-(4-Chlorphenyl-methyl)-aminomethyl]-nitrobenzol

4-(N-Cyclohexyl-aminomethyl)-nitrobenzol

4-(N-Isopropyl-aminomethyl)-nitrobenzol

4-(N-Butyl-aminomethyl)-nitrobenzol

4-(N-Methoxycarbonylmethyl-aminomethyl)-nitrobenzol

4-(N-Benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol

4-(Pyrrolidino-methyl)-nitrobenzol.

4-(Morpholino-methyl)-nitrobenzol

4-(Piperidino-methyl)-nitrobenzol.

4-(Hexamethylenimino-methyl)-nitrobenzol

4-(4-Hydroxy-piperidino-methyl)-nitrobenzol

4-(4-Methyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol

4-(4-Ethyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol

4-(4-Isopropyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol

4-(4-Phenyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol

4-(4-Benzyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol

- 4- (4-Ethoxycarbonyl-piperidino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (Dimethylaminomethyl) -nitrobenzol
- 4- (Di-n-propylaminomethyl) -nitrobenzol
- 4- (4-tert.Butoxycarbonyl-piperazino-methyl) -nitrobenzol
- 3- (Dimethylaminomethyl) -nitrobenzol
- 4- (2-Diethylamino-ethyl) -nitrobenzol
- 4- (2-Morpholino-ethyl) -nitrobenzol
- 4- (2-Pyrrolidino-ethyl) -nitrobenzol
- 4- (2-Piperidino-ethyl) -nitrobenzol
- 4- (N-Ethyl-N-benzyl-aminomethyl) -nitrobenzol
- 4- (N-n-Propyl-N-benzyl-aminomethyl) -nitrobenzol
- 4- [N-Methyl-N- (4-chlorphenylmethyl) -aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- [N-Methyl-N- (4-bromphenylmethyl) -aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- [N-Methyl-N- (3-chlorphenylmethyl) -aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- [N-Methyl-N- (3,4-dimethoxyphenylmethyl) -aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- [N-Methyl-N- (4-methoxyphenylmethyl) -aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- [N- (2,2,2-Trifluorethyl) -N-benzyl-aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- [N- (2,2,2-Trifluorethyl) -N- (4-chlorphenylmethyl) -aminomethyl] -nitrobenzol

- 4- (2,6-Dimethyl-piperidino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (Thiomorpholino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (S-Oxido-thiomorpholino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (S,S-Dioxido-thiomorpholino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (Azetidino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (2,5-Dihydropyrrol-1-yl-methyl) -nitrobenzol
- 4- (3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl) -nitrobenzol
- 4- (2-Methoxycarbonyl-pyrrolidino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (3,5-Dimethyl-piperidino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (4-Phenyl-piperazinyl-methyl) -nitrobenzol
- 4- (4-Phenyl-4-hydroxy-piperidino-methyl) -nitrobenzol
- 4- [N- (3,4,5-Trimethoxy-benzyl) -N-methyl-aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- [N- (3,4-Dimethoxy-benzyl) -N-ethyl-aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- [N- (3-Chlorbenzyl) -N-methyl-aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- [N- (2,6-Dichlorbenzyl) -N-methyl-aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- [N- (4-Trifluormethylbenzyl) -N-methyl-aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- (N-Benzyl-N-isopropyl-aminomethyl) -nitrobenzol



- 40 -

- 4- (N-Benzyl-N-tert.butyl-aminomethyl) -nitrobenzol
- 4- (Diisopropylaminomethyl) -nitrobenzol
- 4- (Di-n-propylaminomethyl) -nitrobenzol
- 4- (Diisobutylaminomethyl) -nitrobenzol
- 4- (2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl) -nitrobenzol
- 4- (2,3-Dihydro-isoindol-2-yl-methyl) -nitrobenzol
- 4- (6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl) -  
nitrobenzol
- 4- (1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl) -nitrobenzol
- 4- [N- (2-Hydroxyethyl) -N-benzyl-aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- [N- (1-Ethyl-pentyl) -N- (pyridin-2-yl-methyl) -aminomethyl] -  
nitrobenzol
- 4- (N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl) -nitrobenzol
- 4- [N- (3,4-Dihydroxy-phenethyl) -N-methyl-aminomethyl] -nitroben-  
zol
- 4- [N- (3,4,5-Trimethoxy-phenethyl) -N-methyl-aminomethyl] -nitro-  
benzol
- 4- [N- (3,4-Dimethoxy-phenethyl) -N-methyl-aminomethyl] -nitroben-  
zol
- 4- [N- (4-Nitro-phenethyl) -N-methyl-aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- (N-Phenethyl-N-benzyl-aminomethyl) -nitrobenzol

- 41 -

- 4- (N-Phenethyl-N-cyclohexyl-aminomethyl) -nitrobenzol
- 4- [N- (2- (Pyridin-2-yl) -ethyl) -N-methyl-aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- [N- (2- (Pyridin-4-yl) -ethyl) -N-methyl-aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- [N- (Pyridin-4-yl-methyl) -N-methyl-aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- (Dibenzylaminomethyl) -nitrobenzol
- 4- [N- (4-Nitro-benzyl) -N-propyl-aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- [N-Benzyl-N- (3-cyano-propyl) -aminomethyl] -nitrobenzol
- 4- (N-Benzyl-N-allyl-aminomethyl) -nitrobenzol
- 4- [N- (Benzo (1,3) dioxol-5-yl-methyl) -N-methyl-aminomethyl] -nitrobenzol

#### Beispiel IV

##### 4- (N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl) -nitrobenzol

2,2 g 4- (N-Ethyl-aminomethyl) -nitrobenzol werden in 50 ml Essigester gelöst und mit 2,6 g Di-tert.butyl-dicarbonat (Boc-Anhydrid) 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Wasser gewaschen und eingeengt.

Ausbeute: 3,4 g (97 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,90 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen hergestellt:

4- [N- (4-Chlorphenylmethyl) -N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl] -nitrobenzol

4- (N-Cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl) -nitrobenzol

4- (N-Isopropyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl) -nitrobenzol

4- (N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl) -nitrobenzol

4- (N-Methoxycarbonylmethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl) -  
nitrobenzol

4- (N-Benzyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl) -nitrobenzol

4- (N-Methyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl) -nitrobenzol

#### Beispiel V

4- (N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl) -anilin

6,4 g 4- (N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl) -nitrobenzol werden in 60 ml Methanol gelöst und mit 1,5 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur und 3 bar hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung eingeengt.

Ausbeute: 4,78 g

R<sub>f</sub>-Wert: 0,70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen hergestellt:

4- [N- (4-Chlorphenylmethyl) -N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl) -  
anilin

4- (N-Cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl) -anilin

4- (N-Isopropyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl) -anilin

4- (N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl) -anilin

4- (N-Methoxycarbonylmethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl) -  
anilin

4- (N-Benzyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl) -anilin

- 43 -

4-(Pyrrolidino-methyl)-anilin

4-(Morpholino-methyl)-anilin

4-(Piperidino-methyl)-anilin

4-(Hexamethylenimino-methyl)-anilin

4-(4-Hydroxy-piperidino-methyl)-anilin

4-(4-Methyl-piperidino-methyl)-anilin

4-(4-Ethyl-piperidino-methyl)-anilin

4-(4-Isopropyl-piperidino-methyl)-anilin

4-(4-Phenyl-piperidino-methyl)-anilin

4-(4-Benzyl-piperidino-methyl)-anilin

4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidino-methyl)-anilin

4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

4-(Di-n-propylaminomethyl)-anilin

4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazino-methyl)-anilin

3-(Dimethylaminomethyl)-anilin

4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilin

4-(2-Morpholino-ethyl)-anilin

4-(2-Pyrrolidino-ethyl)-anilin

4-(2-Piperidino-ethyl)-anilin

- 4- (N-Ethyl-N-benzyl-aminomethyl) -anilin
- 4- (N-Propyl-N-benzyl-aminomethyl) -anilin
- 4- (N-Methyl-N- (4-chlorophenylmethyl) -aminomethyl) -anilin
- 4- (N-Methyl-N- (4-bromophenylmethyl) -aminomethyl) -anilin
- 4- (N-Methyl-N- (3-chlorophenylmethyl) -aminomethyl) -anilin
- 4- (N-Methyl-N- (3,4-dimethoxyphenylmethyl) -aminomethyl) -anilin
- 4- (N-Methyl-N- (4-methoxyphenylmethyl) -aminomethyl) -anilin
- 4- [N- (2,2,2-Trifluorethyl) -N-benzyl-aminomethyl] -anilin
- 4- [N- (2,2,2-Trifluorethyl) -N- (4-chlorophenylmethyl) -aminomethyl] -anilin
- 4- (2,6-Dimethyl-piperidino-methyl) -anilin
- 4- (Thiomorpholino-methyl) -anilin
- 4- (S-Oxido-thiomorpholino-methyl) -anilin
- 4- (S,S-Dioxido-thiomorpholino-methyl) -anilin
- 4- (Azetidino-methyl) -anilin
- 4- (2,5-Dihydropyrrol-1-yl-methyl) -anilin
- 4- (3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl) -anilin
- 4- (2-Methoxycarbonyl-pyrrolidino-methyl) -anilin
- 4- (3,5-Dimethyl-piperidino-methyl) -anilin

- 4- (4-Phenyl-piperazino-methyl) -anilin
- 4- (4-Phenyl-4-hydroxy-piperidino-methyl) -anilin
- 4- [N- (3,4,5-Trimethoxybenzyl) -N-methyl-aminomethyl] -anilin
- 4- [N- (3,4-Dimethoxybenzyl) -N-ethyl-aminomethyl] -anilin
- 4- (N-Benzyl-N-ethyl-aminomethyl) -anilin
- 4- [N- (3-Chlorbenzyl) -N-methyl-aminomethyl] -anilin
- 4- [N- (2,6-Dichlorbenzyl) -N-methyl-aminomethyl] -anilin
- 4- [N- (4-Trifluormethylbenzyl) -N-methyl-aminomethyl] -anilin
- 4- (N-Benzyl-N-isopropyl-aminomethyl) -anilin
- 4- (N-Benzyl-N-tert.butyl-aminomethyl) -anilin
- 4- (Diisopropylaminomethyl) -anilin
- 4- (Di-n-propylaminomethyl) -anilin
- 4- (Diisobutylaminomethyl) -anilin
- 4- (2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl) -anilin
- 4- (2,3-Dihydro-isoindol-2-yl-methyl) -anilin
- 4- (6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl) -anilin
- 4- (1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl) -anilin
- 4- [N- (2-Hydroxyethyl) -N-benzyl-aminomethyl] -anilin

- 4- [N- (1-Ethyl-pentyl) -N- (pyridin-2-yl-methyl) -aminomethyl] -anilin
- 4- (N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl) -anilin
- 4- [N- (3,4-Dihydroxy-phenethyl) -N-methyl-aminomethyl) -anilin
- 4- [N- (3,4,5-Trimethoxy-phenethyl) -N-methyl-aminomethyl] -anilin
- 4- [N- (3,4-Dimethoxy-phenethyl) -N-methyl-aminomethyl) -anilin
- 4- [N- (4-Nitro-phenethyl) -N-methyl-aminomethyl) -anilin
- 4- (N-Phenethyl-N-benzyl-aminomethyl) -anilin
- 4- (N-Phenethyl-N-cyclohexyl-aminomethyl) -anilin
- 4- [N- (2- (Pyridin-2-yl) -ethyl) -N-methyl-aminomethyl] -anilin
- 4- [N- (2- (Pyridin-4-yl) -ethyl) -N-methyl-aminomethyl] -anilin
- 4- [N- (Pyridin-4-yl-methyl) -N-methyl-aminomethyl] -anilin
- 4- (Dibenzylaminomethyl) -anilin
- 4- [N- (4-Nitro-benzyl) -N-propyl-aminomethyl] -anilin
- 4- [N-Benzyl-N- (3-cyano-propyl) -aminomethyl) -anilin
- 4- (N-Benzyl-N-allyl-aminomethyl) -anilin
- 4- [N-Benzyl-N- (2,2,2-trifluorethyl) -aminomethyl] -anilin
- 4- [N- (Benzo (1,3) dioxol-5-yl-methyl) -N-methyl-aminomethyl] -anilin

Beispiel VI

3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

8.0 g (28 mMol) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-methyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester werden in 60 ml Dimethylformamid gelöst und mit 6,3 g (28 mMol) 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin 6 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend gibt man 30 ml konz. Ammoniak zu und läßt 2 Stunden bei 45°C stehen. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand mit Ethanol und Ether gewaschen. Dann wird über eine kleine Kieselgelsäule mit Essigsäureethylester/Ethanol (9:1) chromatographiert.

Ausbeute: 8,6 g (70 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 150-152 °C

$C_{27}H_{27}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 442 (M)^+$

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

$C_{24}H_{27}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 406 (M+H)^+$

(2) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

$C_{18}H_{15}BrN_2O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 386/388 (M)^+$

(3) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

$C_{18}H_{15}ClN_2O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 342/344 (M)^+$

(4) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methyl-sulfonylamino)-phenylamino)-1-ethyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

$C_{20}H_{21}N_3O_5S$



Massenspektrum:  $m/z = 415$  (M)<sup>+</sup>

(5) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester  $C_{29}H_{29}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 467$  (M)<sup>+</sup>

(6) 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester  $R_f$ -Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{23}H_{25}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 391$  (M)<sup>+</sup>

(7) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester  $R_f$ -Wert: 0,40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{29}H_{29}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 467$  (M)<sup>+</sup>

(8) 3-Z-[1-(4-(N-Phenylmethyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

$C_{32}H_{29}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 503$  (M)<sup>+</sup>

(9) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester  $C_{26}H_{25}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 427$  (M)<sup>+</sup>

(10) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

$C_{26}H_{25}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 427$  (M)<sup>+</sup>

(11) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

(12) 3-Z-(1-Phenylamino-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

(13) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

(14) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-butyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

(15) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

(16) 3-Z-[(1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

Ausbeute: 11,9 g (97 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{23}H_{25}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 391$  (M)<sup>+</sup>

(17) 3-Z-[1-(4-(Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-6-carbonsäureethylester

$R_f$ -Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 100:3)

$C_{30}H_{31}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 481$  (M)<sup>+</sup>

(18) 3-Z-(1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäureethylester

(19) 3-Z-(1-(4-(N-Propionyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

(20) 3-Z-(1-(4-(N-tert. Butyloxycarbonyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäureethylester

(21) 3-Z-(1-(4-(N-tert. Butyloxy-carbonyl-N-butyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure-ethylester

### Beispiel VII

3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

2,3 g (5 mMol) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester werden in 50 ml Methanol und 50 ml Dioxan gelöst und mit 25 ml 1N Natronlauge 1 Stunde bei 70°C gerührt. Anschließend neutralisiert man mit 25 ml 1N Salzsäure und engt zur Trockene ein. Der Rückstand wird mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.9 g (85 % der Theorie),

$C_{26}H_{25}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 428 (M+H)^+$

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

$C_{23}H_{25}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 392 (M+H)^+$

(2) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

(3) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

$C_{17}H_{13}ClN_2O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 327/329 (M-H)^+$

(4) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methyl-sulfonylamino)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

$C_{19}H_{19}N_3O_5S$

Massenspektrum:  $m/z = 401$  (M)<sup>+</sup>

(5) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

$C_{28}H_{27}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 453$  (M)<sup>+</sup>

(6) 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

$R_f$ -Wert: 0,17 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{22}H_{23}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 377$  (M)<sup>+</sup>

(7) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

$R_f$ -Wert: 0,15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{28}H_{27}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 453$  (M)<sup>+</sup>

(8) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

$C_{31}H_{27}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 489$  (M)<sup>+</sup>

(9) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

$C_{25}H_{23}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 413$  (M)<sup>+</sup>

(10) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

$C_{25}H_{23}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 413$  (M)<sup>+</sup>

(11) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

(12) 3-Z-(1-Phenylamino-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure

(13) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

(14) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-butyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

(15) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

(16) 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

R<sub>f</sub>-Wert: 0,17 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Massenspektrum: m/z = 377 (M)<sup>+</sup>

(17) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure

R<sub>f</sub>-Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:2)

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Massenspektrum: m/z = 453 (M)<sup>+</sup>

(18) 3-Z-(1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure

(19) 3-Z-(1-(4-(N-Propionyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure

(20) 3-Z-(1-(4-(N-tert. Butyloxycarbonyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure

(21) 3-Z-(1-(4-(N-tert. Butyloxycarbonyl-N-butyl-aminomethyl)-phenyl ) amino-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure

Herstellung der Endprodukte:

Beispiel 1

3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon

0,3 g 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure werden mit 1,2 g N,N-Diisopropyl-ethylamin in 8 ml Dimethylformamid gelöst. Dann gibt man 0,2 g N-Methyl-benzylamin, 0,4 g O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU) und 0,2 g 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-hydrat zu und rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird eingeeengt und der Rückstand in Wasser suspendiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Ethanol (8:2) chromatographiert.

Ausbeute: 0,3 g (68% der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 8:2)

C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 557 (M+H)<sup>+</sup>

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-piperidinocarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Piperidin

C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 521 (M+H)<sup>+</sup>

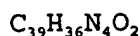
(2) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methyl-benzylamin

C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 516 (M)<sup>+</sup>

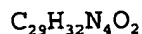
(3) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-benzyl-N-methyl-carbamoyl)-2-indolinon  
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methyl-benzylamin



Massenspektrum:  $m/z = 592 \text{ (M)}^+$

(4) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-butylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Butylamin



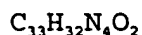
Massenspektrum:  $m/z: 469 \text{ (M+H)}^+$

(5) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methyl-benzylamin

(6) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-phenethyl-carbamoyl)-2-indolinon

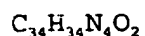
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Phenethylamin



Massenspektrum:  $m/z: 517 \text{ (M+H)}^+$

(7) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-phenethyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methyl-phenethylamin



Massenspektrum:  $m/z: 530 \text{ (M)}^+$

(8) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Benzylamin

$C_{32}H_{30}N_4O_2$

$R_f$ -Wert: 0,29 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(9) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-morpholinocarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Morpholin

(10) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-6-(N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und Butylamin.

$C_{32}H_{36}N_4O_2$

Massenspektrum:  $m/z$ : 509 (M+H)<sup>+</sup>

(11) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N,N-dibutyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Dibutylamin.

(12) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-6-pyrrolidinocarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und Pyrrolidin

$C_{32}H_{34}N_4O_2$

Massenspektrum:  $m/z$  = 506 (M)<sup>+</sup>

(13) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-6-(N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und Benzylamin

$C_{35}H_{34}N_4O_2$

Massenspektrum:  $m/z$  = 543 (M+H)<sup>+</sup>



(14) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-6-(N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und Butylamin

$C_{32}H_{36}N_4O_2$

Massenspektrum:  $m/z = 509 (M+H)^+$

(15) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-6-(N,N-dibutyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und Di-n-butylamin

$C_{36}H_{44}N_4O_2$

Massenspektrum:  $m/z = 565 (M+H)^+$

(16) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-6-(N-benzyl-N-methyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und N-Methylbenzylamin

$C_{36}H_{36}N_4O_2$

Massenspektrum:  $m/z = 557 (M+H)^+$

(17) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-[N,N-di-(2-hydroxyethyl)-carbamoyl]-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Diethanolamin

$C_{32}H_{36}N_4O_2$

Massenspektrum:  $m/z = 540 (M)^+$

(18) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-(4-methoxyphenyl)-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methyl-4-methoxyanilin

$C_{33}H_{32}N_4O_3$

Massenspektrum:  $m/z: 532 (M)^+$

(19) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-phenylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und Anilin

$C_{31}H_{28}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z: 489 (M+H)<sup>+</sup>

(20) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methyl-3,4,5-trimethoxybenzylamin

$C_{36}H_{38}N_4O$

Massenspektrum: m/z: 607 (M+H)<sup>+</sup>

(21) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-(naphth-1-yl-methyl)-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und 1-(N-Methylaminomethyl)-naphthalin

$C_{37}H_{34}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z: 567 (M+H)<sup>+</sup>

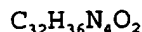
(22) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methyl-butylamin

$C_{30}H_{34}N_4O_2$

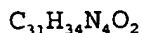
Massenspektrum: m/z: 482 (M)<sup>+</sup>

(23) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-cyclohexyl-carbamoyl)-2-indolinon  
Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methyl-cyclohexylamin



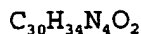
Massenspektrum: m/z: 508 (M)<sup>+</sup>

(24) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-cyclohexylcarbamoyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und Cyclohexylamin



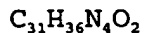
Massenspektrum: m/z: 494 (M)<sup>+</sup>

(25) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-pentylcarbamoyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und Pentylamin



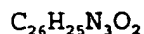
Massenspektrum: m/z: 482 (M)<sup>+</sup>

(26) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-hexylcarbamoyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und Hexylamin



Massenspektrum: m/z: 496 (M)<sup>+</sup>

(27) 3-Z-(1-Phenylamino-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 3-Z-(1-Phenylamino-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und Butylamin



Massenspektrum: m/z: 412 (M+H)<sup>+</sup>

(28) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(cyclohexylmethylcarbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und Aminomethyl-cyclohexan

$C_{32}H_{36}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z: 509 (M+H)<sup>+</sup>

(29) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-heptylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und Heptylamin

$C_{32}H_{38}N_4O$

Massenspektrum: m/z: 511 (M+H)<sup>+</sup>

(30) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(3-methylbutylcarbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und 3-Methyl-butylamin

$C_{30}H_{34}N_4O_2$

R<sub>f</sub>-Wert: 0,25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

(31) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-isobutylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und Isobutylamin

$C_{29}H_{32}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z: 469 (M+H)<sup>+</sup>

(32) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-isopropylcarbamoyl-2-indolinon

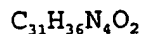
Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und Isopropylamin

$C_{28}H_{30}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z: 453 (M-H)<sup>-</sup>

(33) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(3,3-dimethylbutylcarbamoyle)-2-indolinon

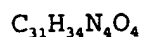
Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und 3,3-Dimethylbutylamin



Massenspektrum: m/z: 497 (M+H)<sup>+</sup>

(34) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(2-methyl-1-methoxycarbonyl-propyl)-carbamoyle)-2-indolinon

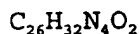
Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und D,L-Valinmethylester



Massenspektrum: m/z: 525 (M-H)<sup>-</sup>

(35) 3-Z-(1-(1-Methyl-piperidin-4-ylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyle-2-indolinon

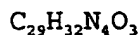
Hergestellt aus 3-Z-(1-(1-Methyl-piperidin-4-ylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und Butylamin



Massenspektrum: m/z: 433 (M+H)<sup>+</sup>

(36) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(4-hydroxy-butyl)-carbamoyle)-2-indolinon

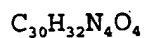
Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und 4-Amino-1-butanol



Massenspektrum: m/z: 485 (M+H)<sup>+</sup>

(37) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-methoxycarbonyl-propyl)-carbamoyl)-2-indolinon

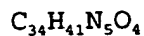
Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und 4-Aminobuttersäuremethylester



Massenspektrum: m/z: 513 (M+H)<sup>+</sup>

(38) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(4-(tert.butoxycarbonylamino)-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

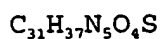
Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und N-tert. Butyloxycarbonyl-diaminobutan



Massenspektrum: m/z: 584 (M+H)<sup>+</sup>

(39) 3-Z-(1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon

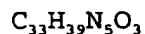
Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und Butylamin



Massenspektrum: m/z: 576 (M+H)<sup>+</sup>

(40) 3-Z-(1-(4-(N-Propionyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-(N-Propionyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und Butylamin



Massenspektrum: m/z: 554 (M+H)<sup>+</sup>

(41) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(1-amido-methyl)-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und Glycinamid

$C_{27}H_{27}N_5O_3$

Massenspektrum: m/z: 469 (M)<sup>+</sup>

(42) 3-Z-(1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-6-azetidinocarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-6-carbonsäure und Azetidin

$C_{31}H_{32}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z: 493 (M+H)<sup>+</sup>

(43) 3-Z-(1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-6-isopropylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-6-carbonsäure und Isopropylamin

$C_{31}H_{34}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z: 494 (M)<sup>+</sup>

(44) 3-Z-(1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-butyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon

$C_{36}H_{44}N_4O_4$

Massenspektrum: m/z: 595 (M-H)<sup>-</sup>

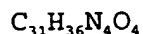
(45) 3-Z-(1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-butyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

(46) 3-Z-(1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-butyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon

(47) 3-Z-(1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-butyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon

(48) 3-Z-(1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-butyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

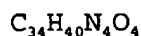
(49) 3-Z-(1-(4-Diethanolaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon



Massenspektrum: m/z: 529 (M+H)<sup>+</sup>

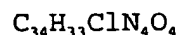
(50) 3-Z-(1-(4-Diethanolaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

(51) 3-Z-(1-(4-Diethanolaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon



Massenspektrum: m/z: 569 (M+H)<sup>+</sup>

(52) 3-Z-(1-(4-Diethanolaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon



Massenspektrum: m/z: 597/599 (M+H)<sup>+</sup>

(53) 3-Z-(1-(4-Diethanolaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon



Massenspektrum: m/z: 543 (M+H)<sup>+</sup>

(54) 3-Z-(1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-butyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon

(55) 3-Z-(1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-butyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon



- 64 -

(56) 3-Z-(1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-butyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon

$C_{39}H_{48}N_4O_4$

Massenspektrum: m/z: 635 (M-H)<sup>-</sup>

(57) 3-Z-(1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-butyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon

(58) 3-Z-(1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-butyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

(59) 3-Z-(1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon

(60) 3-Z-(1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

(61) 3-Z-(1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon

(62) 3-Z-(1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon

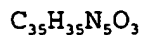
(63) 3-Z-(1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

(64) 3-Z-(1-(4-(N-Acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon

$C_{32}H_{37}N_5O_3$

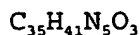
Massenspektrum: m/z = 540 (M+H)<sup>+</sup>

(65) 3-Z-(1-(4-N-(N-Acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon



Massenspektrum:  $m/z = 572$  (M-H)<sup>-</sup>

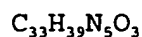
(66) 3-Z-(1-(4-(N-Acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon



Massenspektrum:  $m/z = 578$  (M-H)

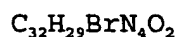
(67) 3-Z-(1-(4-(N-Acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon

(68) 3-Z-(1-(4-(N-Acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon



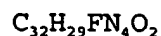
Massenspektrum:  $m/z = 554$  (M+H)<sup>+</sup>

(69) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-brombenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon



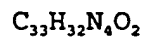
Massenspektrum:  $m/z: 580/582$  (M)<sup>+</sup>

(70) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-fluorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon



Massenspektrum:  $m/z: 520$  (M)<sup>+</sup>

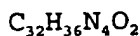
(71) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-methylbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon



Massenspektrum:  $m/z: 517$  (M+H)<sup>+</sup>

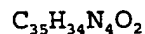
(72) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-cyanobenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon

(73) 3-Z-(1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon



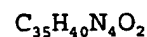
Massenspektrum: m/z: 508 (M+H)<sup>+</sup>

(74) 3-Z-(1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon



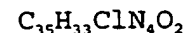
Massenspektrum: m/z: 542 (M)<sup>+</sup>

(75) 3-Z-(1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon



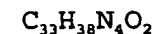
Massenspektrum: m/z: 549 (M+H)<sup>+</sup>

(76) 3-Z-(1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon



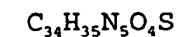
Massenspektrum: m/z: 575/577 (M-H)<sup>-</sup>

(77) 3-Z-(1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon



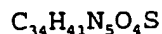
Massenspektrum: m/z: 523 (M+H)<sup>+</sup>

(78) 3-Z-(1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon



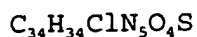
Massenspektrum: m/z = 610 (M+H<sup>+</sup>)

(79) 3-Z-(1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon



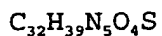
Massenspektrum:  $m/z = 614 \text{ (M-H)}^-$

(80) 3-Z-(1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon



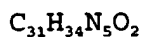
Massenspektrum:  $m/z = 644/646 \text{ (M+H)}^+$

(81) 3-Z-(1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon



Massenspektrum:  $m/z = 590 \text{ (M+H)}^+$

(82) 3-Z-(1-(4-Pyrrolidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon



Massenspektrum:  $m/z = 495 \text{ (M+H)}^+$

(83) 3-Z-(1-(4-Pyrrolidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon



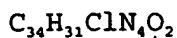
Massenspektrum:  $m/z = 528 \text{ (M}^+)$

(84) 3-Z-(1-(4-Pyrrolidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon



Massenspektrum:  $m/z = 535 \text{ (M+H)}^+$

(85) 3-Z-(1-(4-Pyrrolidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon



Massenspektrum:  $m/z = 563/565 \text{ (M+H)}^+$

(86) 3-Z-(1-(4-Pyrrolidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

$C_{32}H_{36}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z: 508 (M)<sup>+</sup>

(87) 3-Z-(1-(4-Pyrrolidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(3-ethyl-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

(88) 3-Z-(1-(4-Diethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon

$C_{31}H_{36}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z: 497 (M+H)<sup>+</sup>

(89) 3-Z-(1-(4-Diethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

$C_{34}H_{34}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z: 531 (M+H)<sup>+</sup>

(90) 3-Z-(1-(4-Diethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon

$C_{34}H_{40}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z: 537 (M+H)<sup>+</sup>

(91) 3-Z-(1-(4-Diethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon

$C_{35}H_{35}ClN_4O_2$

Massenspektrum: m/z: 565/567 (M+H)<sup>+</sup>

(92) 3-Z-(1-(4-Diethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

$C_{32}H_{38}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z: 511 (M+H)<sup>+</sup>

(93) 3-Z-(1-(4-Diethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(3-ethyl-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

- (94) 3-Z-(1-(4-tert.Butoxycarbonylamino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon
- (95) 3-Z-(1-(4-tert.Butoxycarbonylamino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon
- (96) 3-Z-(1-(4-tert.Butoxycarbonylmino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon
- (97) 3-Z-(1-(4-tert.Butoxycarbonylamino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon
- (98) 3-Z-(1-(4-tert.Butoxycarbonylamino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon
- (99) 3-Z-(1-(4-tert.Butoxycarbonylamino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(3-methyl-butyl-carbamoyl)-2-indolinon
- (100) 3-Z-(1-(4-(4-Methyl-piperazinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon
- (101) 3-Z-(1-(4-(4-Methyl-piperazinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon
- (102) 3-Z-(1-(4-(4-Methyl-piperazinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon
- (103) 3-Z-(1-(4-(4-Methyl-piperazinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon
- (104) 3-Z-(1-(4-(4-Methyl-piperazinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon
- (105) 3-Z-(1-(4-(4-Methyl-piperazinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(3-methyl-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

(106) 3-Z-(1-(4-(3-Dimethylamino-propionyl-N-methyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

(107) 3-Z-(1-(4-(3-Dimethylamino-propionyl-N-methyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon

$C_{32}H_{37}N_5O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 540$  (M+H)<sup>+</sup>

(108) 3-Z-(1-(4-(3-Dimethylamino-propionyl-N-methyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

(109) 3-Z-(1-(4-(3-Dimethylamino-propionyl-N-methyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon

(110) 3-Z-(1-(4-(3-Dimethylamino-propionyl-N-methyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon

(111) 3-Z-(1-(4-(3-Dimethylamino-propionyl-N-methyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(3-methyl-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

(112) 3-Z-(1-(4-(2-Diethylamino-ethylcarbamoyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

(113) 3-Z-(1-(4-(2-Diethylamino-ethylcarbamoyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon

$C_{33}H_{39}N_5O_3$

Mass spectrum:  $m/z = 554$  (M+H)<sup>+</sup>

(114) 3-Z-(1-(4-(2-Diethylamino-ethylcarbamoyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

(115) 3-Z-(1-(4-(2-Diethylamino-ethylcarbamoyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon

(116) 3-Z-(1-(4-(2-Diethylamino-ethylcarbamoyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon

(117) 3-Z-(1-(4-(2-Diethylamino-ethylcarbamoyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(3-methyl-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

(118) 3-Z-(1-(4-(N-Acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(3-methyl-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

$C_{33}H_{39}N_5O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 554 (M+H)^+$

(119) 3-Z-(1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(3-methylbutyl-carbamoyl)-2-indolinon

$C_{32}H_{39}N_5O_4S$

Massenspektrum:  $m/z = 588 (M-H)^-$

## Beispiel 2

3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

0,5 g 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure werden in 10 ml auf 0°C abgekühltes Thionylchlorid portionsweise eingetragen und anschließend 40 Minuten gerührt. Dann wird eingeeengt und der Rückstand in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit 0,32 g N-Methylanilin versetzt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wird die organische Phase mit wäßrigem verdünnten Ammoniak gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird schließlich über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Ethanol (19:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,36 g (58% der Theorie),



R<sub>f</sub>-Wert: 0,16 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 502 (M)<sup>+</sup>

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methyl-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0,15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 502 (M)<sup>+</sup>

(2) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methylanilin.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 578 (M)<sup>+</sup>

(3) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-(4-chlor-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und 4-Chlor-N-methyl-anilin.

C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z: 536/538 (M)<sup>+</sup>

(4) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-(4-methoxy-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und 4-Methoxy-N-methyl-anilin

(5) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-ethyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Ethyl-anilin

(6) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-butyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Butyl-anilin

$C_{35}H_{36}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z: 544 (M)<sup>+</sup>

(7) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methoxycarbonylmethyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Phenyl-glycinmethylester

$C_{34}H_{32}N_4O_4$

Massenspektrum: m/z: 560 (M)<sup>+</sup>

(8) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-phenyl-N-ethyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Ethyl-anilin

(9) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-(2-diethylaminoethyl)-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N,N-Diethyl-N'-phenyl-ethylendiamin

(10) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und 4-Methyl-amino-benzoesäuremethylester

(11) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methyl-anilin

$C_{27}H_{28}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z: 440 (M)<sup>+</sup>

(12) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-butyl-methylen]-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-butyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methylanilin

(13) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamino)-1-butyl-methylen]-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamino)-1-butyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methyl-anilin

(14) 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methyl-anilin

$C_{29}H_{30}N_4O_2$

R<sub>f</sub>-Wert: 0.21 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(15) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methyl-anilin

(16) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon  
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methylanilin

(17) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-6-(N-phenyl-N-ethyl-carbamoyl)-2-indolinon  
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und N-Ethylanilin

(18) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-6-(N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon  
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und Anilin

(19) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-(4-brom-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon

(20) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-(4-fluor-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon

(21) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-(3-chlor-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon

(22) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-(2-chlor-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon

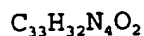
(23) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-(4-methyl-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon

(24) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-(4-nitro-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon

(25) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-(4-cyano-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon

(26) 3-Z-(1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

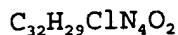
Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methyl-anilin



Massenspektrum: m/z: 517 (M+H)<sup>+</sup>

(27) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(4-chlor-benzyl)-carbamoyl)-2-indolinon

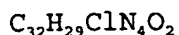
Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und 4-Chlor-benzylamin



Massenspektrum: m/z: 536/538 (M)<sup>+</sup>

(28) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlor-benzyl)-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und 3-Chlor-benzylamin



Massenspektrum: m/z: 536/538 (M)<sup>+</sup>

(29) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(2-chlor-benzyl)-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäure und 2-Chlor-benzylamin

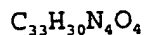


Massenspektrum: m/z: 535/537 (M-H)<sup>-</sup>

Beispiel 3

3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-  
5-(N-(carboxymethyl)-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-  
1-phenyl-methylen)-5-(N-(methoxycarbonylmethyl)-N-phenyl-  
carbamoyl)-2-indolinon durch Verseifung mit Natronlauge in  
Dioxan.

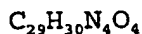


Massenspektrum: m/z: 545 (M-H)<sup>-</sup>

Analog Beispiel 3 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-me-  
thylen)-5-(N-(3-hydroxycarbonyl-propyl)-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-  
1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-methoxycarbonyl-propyl)-carbamoyl)-  
2-indolinon

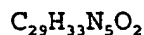


Massenspektrum: m/z: 497 (M-H)<sup>-</sup>

Beispiel 4

3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-  
5-(N-(4-aminobutyl)-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-  
1-phenyl-methylen)-5-(4-(N-tert.butyloxycarbonylamino-butyl)-  
carbamoyl)-2-indolinon durch Abspaltung der tert.Butyloxycar-  
bonyl-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid  
bei Raumtemperatur.



Massenspektrum: m/z: 484 (M+H)<sup>+</sup>

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-(1-(4-Butylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon

$C_{36}H_{44}N_4O_4$

Massenspektrum: m/z: 595 (M-H)<sup>-</sup>

(2) 3-Z-(1-(4-Butylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

(3) 3-Z-(1-(4-Butylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon

$C_{34}H_{40}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z: 537 (M+H)<sup>+</sup>

(4) 3-Z-(1-(4-Butylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenyl)-carbamoyl)-2-indolinon

(5) 3-Z-(1-(4-Butylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

(6) 3-Z-(1-(4-Methylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl-2-indolinon

(7) 3-Z-(1-(4-Methylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

(8) 3-Z-(1-(4-Methylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon

(9) 3-Z-(1-(4-Methylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenyl)-carbamoyl)-2-indolinon

(10) 3-Z-(1-(4-Methylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

(11) 3-Z-(1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-  
5-(N-methyl-N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

(12) 3-Z-(1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-  
5-butylcarbamoyl-2-indolinon

(13) 3-Z-(1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-  
5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

(14) 3-Z-(1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-  
5-(N-cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon

(15) 3-Z-(1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-  
5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon

(16) 3-Z-(1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-  
5-(3-methyl-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

(17) 3-Z-(1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-  
5-butylcarbamoyl-2-indolinon

#### Beispiel 5

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

#### Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

#### Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.



Beispiel 6Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

## Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

## Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 7Tablette mit 50 mg Wirkstoff

## Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

## Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 8Tablette mit 350 mg Wirkstoff

## Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

## Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 9Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

## Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

## Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

#### Beispiel 10

##### Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

#### Beispiel 11

##### Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

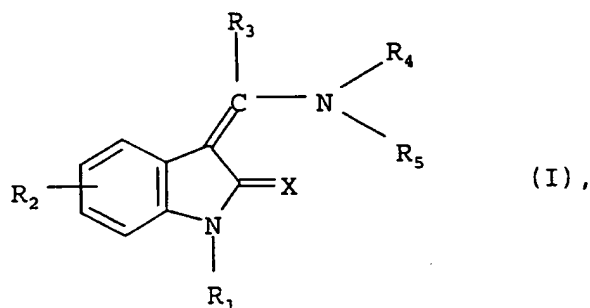
Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C

abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen  
ausgegossen.

Patentansprüche

## 1. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkanoylgruppe,

R<sub>2</sub> eine am Amidstickstoffatom durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer oder beide der vorhandenen Alkylteile jeweils durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß,

eine am Amidstickstoffatom durch eine C<sub>3-6</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Naphthyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C<sub>1-7</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei die Substi-

tuenten gleich oder verschieden sein können, durch drei Methoxygruppen oder durch eine Trifluormethyl-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkylaminocarbonyl-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{3-7}$ -cycloalkylaminocarbonyl-, Di-( $C_{3-7}$ -Cycloalkyl)-aminocarbonyl- oder Nitrogruppe substituiert sein kann, und der Alkylteil der vorstehend erwähnten  $C_{1-6}$ -Alkylaminocarbonylgruppe zusätzlich durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, wobei eine Methylengruppe in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Formyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfenyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfinyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl-, Phenylsulfenyl-, Phenylsulfinyl-, Phenylsulfonyl-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-,  $C_{2-5}$ -Alkanoylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkylamino)- $C_{2-5}$ -alkanoylamino-Gruppe substituierte Phenylgruppe,

$R_4$  eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte  $C_{5-7}$ -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der  $R_3-C(R_4NR_5)=$  Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Thiophenylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,

durch eine C<sub>2-3</sub>-Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Alkylamino- und Dialkylaminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Trifluormethyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>2-5</sub>-Alkanoylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>2-5</sub>-alkanoylamino-, C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-5</sub>-alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminosulfonylgruppe, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Alkylamino- und Dialkylaminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylaminogruppe, die endständig in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist und in der zusätzlich das Aminwasserstoffatom durch eine C<sub>2-5</sub>-Alkanoyl- oder C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine Carbonylgruppe, welche durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert ist, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Gruppen durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl- oder Phenylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Pipera-

zino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Amino-, C<sub>1-7</sub>-Alkylamino-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylamino- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert ist, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sind, durch eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können, wobei

der vorstehend erwähnte C<sub>1-4</sub>-Alkylsubstituent jeweils zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Pyridyl-, Imidazolyl-, Benzo[1,3]dioxol- oder Phenylgruppe, wobei die Phenylgruppe durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Cyano- oder Nitrogruppe mono-, di- oder trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,

durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Carboxy-, Thiomorpholino-, 1-Oxo-thiomorpholino-, 1,1-Dioxo-thiomorpholino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino- oder N-Phenyl-piperazinogruppe, durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, durch eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Carboxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können und in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,



durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei an die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- Brom- oder Jodatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Aminogruppe substituierete Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe ankondensiert ist, oder

durch eine Di- $(C_{2-4}$ -Alkylamino)- $C_{1-3}$ -alkylgruppe, in der die  $C_{2-4}$ -Alkylteile jeweils in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sind,

substituiert sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können,

eine 5-gliedrige heteroaromatische Gruppe, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, oder

eine 6-gliedrige heteroaromatische Gruppe, die ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen zusätzlich durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituiert sein können oder an die die vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, und

$R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe bedeuten,

wobei vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen durch in-vivo abspaltbare Reste substituiert sein können,

deren Isomere und deren Salze.

2. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> in Position 5 oder 6 eine am Amidstickstoffatom durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer der vorhandenen Alkylteile durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß,

eine am Amidstickstoffatom durch eine C<sub>3-6</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Naphthylmethylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C<sub>1-7</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch drei Methoxygruppen oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Nitrogruppe sein kann, und der Alkylteil der C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe zusätzlich durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte 6-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der eine Me-

thylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1,3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

$R_3$  eine  $C_{1,5}$ -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1,3}$ -Alkyl-, Hydroxy- oder  $C_{1,3}$ -Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

$R_4$  eine  $C_{1,3}$ -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, wobei in der Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppe eine Methylen-Gruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der  $R_3-C(R_4NR_5)=$  Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine  $C_{1,3}$ -Alkylgruppe substituierte Thiophenylgruppe,

eine Phenylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,

durch eine  $C_{2,3}$ -Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Methylamino-, Dimethylamino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei jeweils zusätzlich eine Methylgruppe in den vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Trifluormethyl-, Amino-,  $C_{2,5}$ -Alkanoylamino-, N-( $C_{1,3}$ -Alkyl)- $C_{2,5}$ -alkanoylamino-,  $C_{1,5}$ -Alkylsulfonylamino-, N-( $C_{1,3}$ -Alkyl)- $C_{1,5}$ -alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-( $C_{1,3}$ -Alkyl)-phenylsulfonylamino- oder Aminosulfonylgruppe, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend er-

wähnten Alkylamino- und Dialkylaminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylaminogruppe, die endständig in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist und in der zusätzlich das Aminwasserstoffatom durch eine C<sub>2-5</sub>-Alkanoyl- oder C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine Carbonylgruppe, welche durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert ist, wobei jeweils ein Alkylteil der vorstehend erwähnten Gruppen zusätzlich durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl- oder Phenylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Amino-, C<sub>1-7</sub>-Alkylamino-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylamino- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert ist, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sind, durch eine Cyclohexyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können, wobei

der vorstehend erwähnte C<sub>1-4</sub>-Alkylsubstituent jeweils zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Pyridyl-, Imidazolyl-, Benzo[1,3]dioxol- oder Phenylgruppe, wobei die Phenylgruppe durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen di- oder trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,

durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Carboxy-, Thiomorpholino-, 1-Oxo-thiomorpholino-, 1,1-Dioxo-thiomorpholino-, Piperazino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazino- oder N-Phenyl-piperazinogruppe, durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Carboxy- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können und in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carboxylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei an die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituierte Pyrazino- oder Thiazologruppe ankondensiert ist, oder

durch eine Di-( $C_{2-4}$ -Alkylamino)- $C_{1-3}$ -alkylgruppe, in der die  $C_{2-4}$ -Alkylteile jeweils in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sind,

substituiert sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituierte Pyridylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Imidazolyl- oder Thiazolylgruppe, an die über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, und

$R_5$  ein Wasserstoffatom eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

3. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen  $R_1$  bis  $R_3$  und  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert sind und

$R_4$  eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert  $C_{5-7}$ -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der  $R_3-C(R_4NR_5)=$  Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-,  $C_{2-5}$ -Alkanoylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkylamino)- $C_{2-5}$ -alkanoylamino-,  $C_{1-5}$ -Alkylsulfonylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-5}$ -alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylsulfonylaminogruppe,

durch eine  $C_{2-4}$ -Alkylaminogruppe, die endständig in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist und in der zusätzlich das Aminwasserstoffatom durch eine  $C_{2-5}$ -Alkanoyl- oder  $C_{1-5}$ -Alkylsulfonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxo-thiomorpholino-, 1,1-Dioxo-thiomorpholino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino-, N-Phenyl-piperazino-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenyleneimino- oder C<sub>4-7</sub>-Cycloalkyleneiminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyleneiminogruppen durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, durch eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Carboxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, oder

durch eine Di-(C<sub>2-4</sub>-Alkylamino)-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, in der die C<sub>2-4</sub>-Alkylteile jeweils in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sind,

substituiert sein kann,

bedeutet, deren Isomere und deren Salze.

4. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> in Position 5 oder 6 eine am Amidstickstoffatom durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer der vorhandenen Alkylteile durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß,

eine am Amidstickstoffatom durch eine C<sub>3-5</sub>-Alkyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1,2</sub>-alkyl- oder Cyclohexyl-C<sub>1,2</sub>-alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C<sub>1,4</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch drei Methoxygruppen oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1,3</sub>-Alkyl-, C<sub>1,3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1,3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Nitrogruppe und der Alkylteil der C<sub>1,4</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe zusätzlich durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C<sub>1,3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppe substituierte 6-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,

R<sub>3</sub> eine C<sub>1,5</sub>-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1,3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1,3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

R<sub>4</sub> eine C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, wobei in der Cyclohexylgruppe eine Methylengruppe in 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R<sub>3</sub>-C(R<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>)= Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine C<sub>1,3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1,3</sub>-Alkyl)-amino-, Diethanolamino-, Thiomorpholino-, 1-Oxo-thiomorpholino-, 1,1-Dioxo-thiomorpholino-, N-Phenyl-piperazino-, 5- bis 6-gliedrige Cycloalkenylenimino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino- gruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten



5 bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei Methylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine Methyl-, Cyclohexyl- oder Phenylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, oder

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine Phenylgruppe, die durch eine 5 bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die durch eine Amino-, Methylamino- oder Ethylaminogruppe substituiert sind, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine Benzyl- oder Phenylethylgruppe substituiert ist, wobei der Phenylteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen di- oder trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylaminogruppe, die endständig in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist und in der zusätzlich das Aminwasserstoffatom durch eine C<sub>2-5</sub>-Alkanoyl- oder C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonylgruppe ersetzt sein kann,

substituiert sein kann, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können, und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

5. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> in Position 5 oder 6 eine am Amidstickstoffatom durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer der vorhandenen Alkylteile durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß,

eine am Amidstickstoffatom durch eine C<sub>3-5</sub>-Alkyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl- oder Cyclohexyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Nitrogruppe und der Alkylteil der C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe zusätzlich durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte 6-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,

R<sub>3</sub> eine C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, .

$R_4$  eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclohexylgruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der  $R_3-C(R_4NR_5)=$  Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist,

eine Phenylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatomb,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Diethanolamino-, N-(Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl)- $C_{1-3}$ -alkylamino-, Thiomorpholino-, 1-Oxo-thiomorpholino-, 1,1-Dioxo-thiomorpholino-, N-Phenyl-piperazino-, 5 bis 6-gliedrige Cycloalkenylenimino- oder 5 bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5 bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei Methylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine Methyl-, Cyclohexyl- oder Phenylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, oder

durch eine  $C_{2-4}$ -Alkylaminogruppe, die endständig in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist und in der zusätzlich das Aminwasserstoffatom durch eine  $C_{2-5}$ -Alkanoyl- oder  $C_{1-5}$ -Alkylsulfonylgruppe ersetzt sein kann, substituiert sein kann,

und  $R_5$  ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

6. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> in Position 5 oder 6 eine am Amidstickstoffatom durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer der vorhandenen Alkylteile durch eine Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß,

eine am Amidstickstoffatom durch eine C<sub>3-5</sub>-Alkyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl- oder Cyclohexyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Nitrogruppe substituiert sein kann, oder

eine Piperidinocarbonyl- oder Morpholinocarbonylgruppe,

R<sub>3</sub> eine Phenylgruppe,

R<sub>4</sub> eine Phenylgruppe, die durch

eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Diethanolamino-, N-(Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder Piperidinogruppe substituiert sein können, oder

durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylaminogruppe, die endständig in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist und in der zusätzlich das Aminwasserstoffatom durch eine C<sub>2-5</sub>-Alkanoyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylgruppe ersetzt ist, substituiert ist,

und R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

7. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (a) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon,
- (b) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon,
- (c) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon,
- (d) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-piperidinocarbonyl-2-indolinon,
- (e) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon,
- (f) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon,
- (g) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(cyclohexylmethyl)-carbamoyl-2-indolinon,
- (h) 3-Z-(1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butylcarbamoyl)-2-indolinon,
- (i) 3-Z-(1-(4-(N-Propionyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-butyl-carbamoyl)-2-indolinon,

(j) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(3-chlor-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon und

(k) 3-Z-(1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(n-butyl-carbamoyl)-2-indolinon,

deren Isomere und deren Salze.

8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7.

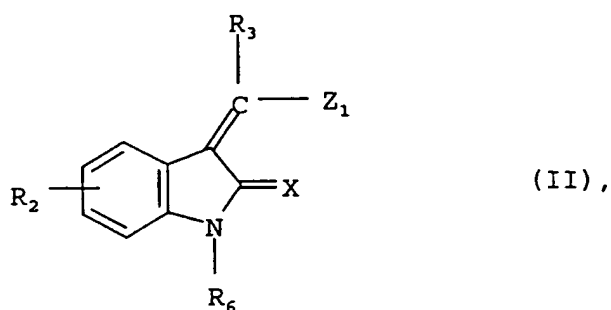
9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



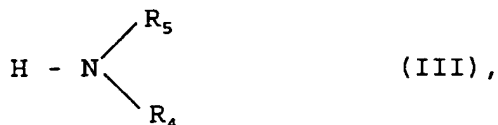
in der

X, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind und

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei R<sub>6</sub> auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann, und

Z<sub>1</sub> ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

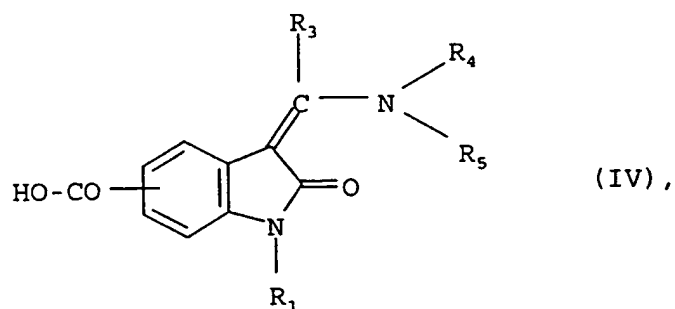


in der

R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird oder

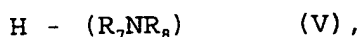
b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die R<sub>2</sub> eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 eingangs erwähnten Aminocarbonylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 103 -



in der

$R_1$  und  $R_3$  bis  $R_5$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

$R_7$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe und  $R_8$  eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, wobei mindestens eine der in den Resten  $R_7$  und  $R_8$  enthaltene  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe mit der Maßgabe substituiert sein kann, dass mindestens eine in vorstehend erwähnten Gruppen vorhandene  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder

$R_7$  eine  $C_{3-6}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Naphthyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, durch drei Methoxygruppen oder durch eine Trifluormethyl-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkylaminocarbonyl-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{3-7}$ -cycloalkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{3-7}$ -Cycloalkyl)-aminocarbonyl- oder Nitrogruppe substituiert sein kann, und  $R_8$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-7}$ -Alkylgruppe, wobei der  $C_{1-6}$ -Alkylteil der vorstehend



erwähnten C<sub>1-7</sub>-Alkylgruppe zusätzlich durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder

R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, wobei eine Methylengruppe in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Formyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann, bedeuten, amidiert wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy-carbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird oder

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/04685

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/12 A61K31/404 A61P43/00 C07D209/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD.) 1 April 1999 (1999-04-01) claims	1,9,10
P,X	DE 198 16 624 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 21 October 1999 (1999-10-21) claims	1,9,10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 2000

Date of mailing of the international search report

27/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/04685

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9915500 A	01-04-1999	AU 9740798 A EP 1009738 A	12-04-1999 21-06-2000
DE 19816624 A	21-10-1999	AU 3814999 A WO 9952869 A	01-11-1999 21-10-1999

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/04685

**A. KLASSTFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07D401/12 A61K31/404 A61P43/00 C07D209/34

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD.) 1. April 1999 (1999-04-01) Ansprüche	1,9,10
P, X	DE 198 16 624 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 21. Oktober 1999 (1999-10-21) Ansprüche	1,9,10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Oktober 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/10/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/04685

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9915500	A	01-04-1999	AU	9740798 A	12-04-1999
			EP	1009738 A	21-06-2000
-----					
DE 19816624	A	21-10-1999	AU	3814999 A	01-11-1999
			WO	9952869 A	21-10-1999
-----					